

# **Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for 2-(2-metoksyetoksy)etanol**

## Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og arbeidslivets parter (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen). Denne revisjonen for fastsettelse av administrative normer har som mål å utarbeide normer for eller revidere normer for stoff ved implementering av kommisjonsdirektiv 2006/15/EC.

Arbeidstilsynet har ansvaret for å drive prosessen og utarbeide grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. STAMI har ansvaret for å vurdere de toksikologiske data og helseeffekter, kvalitetssikring av materialet og foreslå kritisk effekt og eventuell anmerkning for stoffet.

Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der DAT, NHO/NI og LO deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet etter rutinen for fastsettelse av administrative med hovedsakelig grunnlag i kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier

Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) i denne revisjonen utarbeidet sammendrag på norsk av SCOELs kriteriedokumenter (SCOEL er EU-kommisjonens vitenskapelige komité for yrkeshygieniske grenseverdier), og ikke laget en egen toksikologisk vurdering. Sammendragene utgjør kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentet. I avsnittet i kapittel 4 med betegnelsen "STAMIs kommentarer" gir TEAN sine egne korte kommentarer og begrensninger i vurderingen. Arbeidet har vært utført under kort tidsfrist. Det har derfor ikke vært anledning til å søke systematisk etter ny litteratur for stoffene. Kun unntaksvis har TEAN vurdert vitenskapelige studier av nyere dato enn SCOEL-dokumentene. Studiene som SCOEL har lagt til grunn for kritisk effekt har blitt innhentet og vurdert i den grad de har vært publisert og tilgjengelige. Dette er presisert i det enkelte grunnlagsdokument.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Arbeidstilsynet.

## Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet: .....	4
2. Grenseverdier .....	4
2.1 Nåværende administrativ norm .....	4
2.2 Grenseverdi fra EU.....	4
2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner .....	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter .....	5
5. Bruk og eksponering .....	7
5.1 Data fra Produktregisteret .....	7
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO .....	7
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	7
6. Vurdering .....	7
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm .....	8
8. Ny administrativ norm .....	8
9. Referanser.....	9

## 1. Stoffets identitet:

Navn:	2-(2-Metoksyetoksy)etanol
Synonymer:	DEGME, dietylen-glykol-metyl-eter, metyl-diglykol-eter
CAS-nr:	111-77-3
EC-nr:	203-906-6
Index-nr:	603-107-00-6

## 2. Grenseverdier

### 2.1 Nåværende administrativ norm

I Norge er det ikke fastsatt administrativ norm for 2-(2-metoksyetoksy)etanol.

### 2.2 Grenseverdi fra EU

*IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):*

*10 ppm, 50,1 mg/m<sup>3</sup> med anmerkningen H.*

### 2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning/kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (April 2005)	8 timersverdi: 25 mg/m <sup>3</sup>	
Sverige	AFS 2005:17	ikke fastsatt	
Finland	HTP-värden 2005	8 timersverdi: 10 ppm, 50 mg/m <sup>3</sup>	H
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits	ikke fastsatt	
Nederland	MAC-waarden 2007	8 timersverdi: 45 mg/m <sup>3</sup>	H
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Mars 2007)	ikke fastsatt	
MAK	MAK (DFG; 2003)	ikke fastsatt	
NIOSH	NIOSH Recommended Exposure Limits, RELs <sup>1</sup>	ikke fastsatt	
OSHA	OSHA Permissible Exposure Limits, PELs <sup>2</sup>	ikke fastsatt	
ACGIH	2007 TLVs® and BEIs® ACGIHs® <sup>3</sup>	ikke fastsatt	

<sup>1</sup> NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards

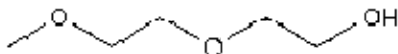
<sup>2</sup> Title 29, Code of Federal Regulations, TABLE Z-1, Z-2 and Z-3

<sup>3</sup> Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt: 120,2

Molekylstruktur:



Fysisk tilstand: væske

Kokepunkt: 190 - 196 °C

Smeltepunkt: -65 °C

Damptrykk: 0,24 hPa ved 25 °C

Løselighet i vann: (log Pow = -0,682)

Omregningsfaktor (20 °C): 1 ppm = 5,01 mg/m<sup>3</sup> (20 °C, 101 kPa)

2-(2-Metoksyetoksy)etanol er en væske som er blandbar med vann (log Pow = -0,682).

### 4. Toksikologiske data og helseeffekter

Ingen studier av absorpsjon, metabolisme eller ekskresjon er tilgjengelig for DEGME i dyr eller mennesker. Rotter metaboliserte det strukturlike stoffet dietylen-glykol-dimetyl-eter til 2-(metoksyetoksy)-eddiksyre og metoksy-eddiksyre (Cheever et al., 1988). SCOEL antar at DEGME også metaboliseres til en syre, antakeligvis 2-(metoksyetoksy)-eddiksyre.

DEGME har lav akutt toksisitet. Oral LD<sub>50</sub> er fra 4000 til 9000 mg/kg kroppsvekt i mus, rotter, kaniner og hamstere. Ingen rotter døde etter eksponering i 8 timer for mettet atmosfære, men konsentrasjonen var ikke oppgitt (BASF AG, 1960; Union Carbide, 1984).

DEGME er lite irriterende for hud og øyne hos kanin (Union Carbide, 1984). Det ble ikke påvist sensibilisering hos marsvin og mennesker (Bury, 1997; Kligman, 1972).

Det ble ikke påvist effekter ved lavest dose i rotter administrert oralt 900, 1800 eller 3600 mg DEGME/kg kroppsvekt over seks uker (NOEL 900 mg/kg). Ved 1800 mg/kg ble det påvist redusert økning av kroppsvekt og lavere matinntak. Ved høyeste dose var vekten av testiklene redusert, og 50% av dyrene hadde testikulær atrofi med lavt antall spermier. Nitti prosent av dyrene hadde proteinutfellinger i urinen (Krasavage og Vlaovic, 1982).

Ti rotter av begge kjønn ved hver dose ble helkroppseksponert for 150, 490 eller 1060 mg/m<sup>3</sup> seks timer/dag, fem dager/uke i 90 dager. NOEL var større enn 1060 mg/m<sup>3</sup> (Miller et al., 1985). Dette ble estimert å tilsvare 240 mg/kg kroppsvekt ved høyeste dose.

Seks marsvin (hanner) i hver gruppe ble hudeksponert (ved okklusjon) for 40, 200 eller 1000 mg DEGME/kg kroppsvekt seks timer/dag, fem dager/uke i 13 uker. De ble sammenliknet med syv kontrolldyr. En dose-relatert økning i serum LDH ble funnet, som var statistisk

signifikant ved 1000 mg/kg kroppsvekt. Forekomsten av lett periportal hepatocellulær fettlagring var øket i alle dosegrupper, men graden av alvorlighet øket ikke ved økende dose. Organvekt var ikke øket. Forandringer i testiklene ble ikke funnet. Hudirritasjon ble ikke påvist (Hobson et al., 1986). SCOEL påpeker at dose-respons forholdene var svake, og at den biologiske betydningen av funnene er uklar.

Rotter (22 i hver gruppe) ble gitt 200, 600 eller 1800 mg DEGME/kg kroppsvekt oralt fra dag 7 til dag 17 i drektigheten (Yamano et al., 1993). NOEL for toksisk effekt hos mordyrene var 600 mg/kg kroppsvekt. Ved denne dosen overlevde færre av avkommet, 2,4% av fostrene hadde misdannelser i indre organer, og 25,4% hadde forsinket bendannelse. Mordyrene hadde redusert vektøkning, og matinntak og thymusvekten var redusert ved 1800 mg/kg kroppsvekt. Ved denne dosen var drektigheten forlenget med to dager, og antall avkom som overlevde etter fire dager var redusert. Forekomsten av ytre misdannelser var øket, og 28% hadde misdannelser i indre organer. Forandringer i thymus og nyrer, samt forsinket bendannelse ble også observert. NOEL for føtotoksisitet var 200 mg/kg kroppsvekt (Yamano et al., 1993)

Rotter ble gitt 720 eller 2165 mg DEGME/kg kroppsvekt oralt fra dag 7 til dag 16 i drektigheten. NOEL hos mordyrene var 720 mg/kg kroppsvekt. Ved 720 mg/kg kroppsvekt ble det påvist forsinket bendannelse og utvidet nyrebekken. Ved 2165 mg/kg var størrelsen på fødselskullene og vekten på avkommet redusert. Antall misdannelser, spesielt i hjerte-kar-systemet, var øket. Ved denne dosen ble noe redusert økning av kroppsvekt og redusert matinntak påvist. NOEL for føtotoksisitet var lavere enn 720 mg/kg kroppsvekt (Hardin et al., 1986).

Det ble ikke funnet effekter på avkommet ved laveste dose hos kaniner som ble gitt 50, 250 eller 750 mg/kg kroppsvekt dermalt fra dag 6 til dag 18 i drektigheten. NOEL for effekter hos mordyrene var 250 mg/kg kroppsvekt. En økning av forsinket bendannelse ble funnet i avkommet ved denne dosen. Ved 750 mg/kg kroppsvekt ble det funnet øket resorpsjon av fostre, samt forandringer i urinveier (Scortichini et al., 1986).

DEGME var ikke mutagent i to tester med *S. typhimurium* (ICI PLC, 1980; BASF, 1989). Det ble heller ikke funnet kromosomaberasjoner i V79-celler in vitro (Müller, 1997). Det er ingen tilgjengelige data for karsinogenisitet.

### Konklusjon

De minimale leverforandringene som ble funnet i marsvin ble ikke funnet hos rotter ved 6 til 20 ganger høyere dose (Hobson et al., 1986). Derfor brukes ikke denne studien til å fastsette grenseverdi. Ved inhalasjonsstudien over 90 dager fant en NOEL på 1060 mg/m<sup>3</sup>, tilsvarende om lag 240 mg/kg kroppsvekt (Miller et al., 1985). NOEL for føtotoksisitet ved oral administrasjon hos rotter var 200 mg/kg kroppsvekt (Yamano et al., 1993). Studien til Scortichini et al. (1986), hvor NOEL for føtotoksisitet hos kaniner etter applikasjon på hud var 50 mg/kg kroppsvekt, er lagt til grunn for forslaget til norm. Forsinket bendannelse i avkommet ved 250 mg/kg kroppsvekt vurderes som kritisk effekt. Ved å anta 100% absorpsjon ved hudeksponering, oral eksponering og inhalasjon, og et innåndet luftvolum på 10 m<sup>3</sup> i løpet av en 8 timers arbeidsdag, tilsvarer 50 mg/kg kroppsvekt en eksponering på 350 mg/m<sup>3</sup> i luft. Det legges videre til grunn at metabolittene av DEGME antakeligvis har lengre halveringstid hos mennesker enn hos dyr, og at helseeffektene av DEGME styres både av eksponeringens tid og konsentrasjon. Dosen per kg kroppsvekt bør derfor være lavere hos mennesker enn hos dyr. For å ta hensyn til forskjellen i metabolismen mellom dyr og mennesker, brukes en usikkerhetsfaktor på 5. Det forslås således en grenseverdi på 10 ppm.

Hudanmerkning er nødvendig fordi reproduksjonstoksisitet ble funnet etter dermal applikasjon.

STAMI's kommentar

Studien til Scortichini et al. (1986) vurderes til å være av tilfredsstillende kvalitet.

## 5. Bruk og eksponering

### 5.1 Data fra Produktregisteret

2-(2-Metoksyetoksy)etanol er brukt som drivstoffstilsetning, som intermediat i synteser, løsemiddel i maling og lakk, som vaske- og rengjøringsmiddel og som desinfeksjonsmiddel.

Data fra Produktregisteret (2005) viser at 2-(2-metoksyetoksy)etanol inngår i 18 deklarasjoner med til sammen 215 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter 2-(2-metoksyetoksy)etanol inngår utover at det inngår i "Maling og lakk, vannfortynnbar dekorativ/beskyttelse, industriell bruk" innenfor bransjen "Annen ferdiggjøring av bygninger" med til sammen 0,2 tonn

### 5.2 Måledokumentasjon fra EXPO

Vi har fått tilsendt måledokumentasjon for 2-(2-metoksyetoksy)etanol fra STAMIs database EXPO (2007). Det er foretatt få målinger av 2-(2-metoksyetoksy)etanol. Fra 2001– 2002 har STAMI analysert 16 prøver. Av disse var 3 personbårne prøver hvor målingene ligger på mellom 2,3 ppm og 3,2 ppm. Av de stasjonære målingene lå et overveiende antall (over 60 %) mellom 1,1 mg/m<sup>3</sup> og 19,0 mg/m<sup>3</sup>. To målinger var svært høye på 1403 mg/m<sup>3</sup> og 1650 mg/m<sup>3</sup>.

### 5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør	Gasskromatografi	NIOSH metode 1403

## 6. Vurdering

Den kritiske effekten for eksponering for 2-(2-metoksyetoksy)etanol er forsinket bendannelse i avkommet. NOAL er satt til 250 mg/kg kroppsvekt som danner grunnlaget for forslaget til grenseverdi. SCOEL har brukt en usikkerhetsfaktor på 5 for ekstrapolere fra dyr til mennesker for å komme frem til et foreslag på en 8-timers grenseverdi. Denne effekten er nådd ved demalt opptak og en hudanmerkning er derfor berettiget.

SCOEL beskriver flere dyrestudier der 2-(2-metoksyetoksy)etanol ble gitt enten dermalt, oralt eller ved inhalasjon som viser effekter i avkommet. 2-(2-Metoksyetoksy)etanol er dessuten klassifisert som reproduksjonsskadelig i Norge; Rep3 "Stoffer som gir grunn til bekymring for mennesket med hensyn til mulig fosterskade", og med risikosetning R63 "Mulig fare for

fosterskade” (se Stofflisten, vedlegg til forskrift om klassifisering, merking mv. av farlige kjemikalier).

2-(2-Metoksyetoksy)etanol er oppført på Obs-liten. Denne listen er miljøvernmyndighetenes liste over helse og miljøfarlige stoffer som kan representere særlige problemer på nasjonalt nivå.

Vi har få eksponeringsdata for 2-(2-metoksyetoksy)etanol, men disse ligger hovedsakelig godt under grenseverdiforslaget til SCOEL.

Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene der SCOEL foreslår en norm på 10 ppm, 50,1 mg/m<sup>3</sup> med anmerkningen H. På bakgrunn av at SCOEL konkluderer med forsinket bendannelse i avkommet som kritisk effekt og at flere beskrevne studier viser effekter i avkommet, ønsker vi en R-anmerkning selv om dette ikke gjøres i forslaget fra SCOEL.

## **7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm**

Ut fra den foreliggende dokumentasjon foreslår vi følgende administrative norm for 2-(2-metoksyetoksy)etanol:

**8 timersverdi: 10 ppm, 50,1 mg/m<sup>3</sup> med anmerkningen H (hudopptak) og R (reproduksjonstoksisk).**

## **8. Ny administrativ norm**

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for 2-(2-metoksyetoksy)etanol fastsatt til:

**10 ppm, 50 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkningen H (hudopptak) og R (reproduksjonstoksisk).**



## 9. Referanser

BASF (1960). Abteilung Toxikologie (unpublished data) x/284, 29.9.1960. Cited in VCI, BASF, Hoechst existing substances data for the review of effects on man and environment. Band 9, 1992.

BASF. Unpublished report. 1989.

Bury D. Methyl carbitol solvent. Testing for sensitising properties in the Pirbright-White guinea pig in the maximisation test. Unpublished report No 96.0683 27.1.1997, Hoechst AG, Hoechst Marion Russel, Preclinical Development Germany, Drug Safety, Frankfurt/Main, Germany, 1997.

Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Lal JB, Dinsmore AM, Daniel FB. Metabolism of Bis(2-methoxyethylen)ether in the adult male rat: evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;94:150-159.

Hardin BD, et al. Developmental toxicity of diethyle glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam Appl Toxicol* 1986;6:430-439.

Hobson DW, D'Addario AP, Bruner RH, Uddia DE. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monoethylether in the male guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 1986;6:430-439.

ICI PLC. Short-term carcinogen test report on methylidigol, 1980, Y005737/002.

Kligman AM. Report to RIFM, August 1972 cited in:Opdyke, DLJ: Monograph on fragrance raw materials: Diethylene glycol monomethyl ether. *Food Cosmet Toxicol* 1992;12:519.

Krasavage WA, Vlaovic MS. Comparative toxicity of nine glycol ethers: III. Six weeks repeated dose study. Health Safety and Human Factors Laboratory Report 134780Q. Eastman Chemical Company, 1982, Kingsport, TN.

Müller W. Methyl carbitol solvent. In vitro mammalian chromosome aberation test in V79 Chinese hamster cells. Unpublished report No 96.1065 23.1.1997, Hoechst AG, Hoechst Marion Russel, Preclinical Development Germany, Drug Safety, Frankfurt/Main, Germany, 1997.

Scortichini BH, John-Greene JA, Quast JF, Rao KS. Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethylether. *Fundam Appl Toxicol* 1986;7:68-75.

Union Carbide. Methyl carbitol: Acute toxicity and primary irritancy studies, Bushy Run Research Centre. Project Report 47-1-1. Union Carbide Corporation, Danbury CT, 1984.

Yamano T, Noda T, Shimizu M, Monta S, Nagahama N. Effects of diethyleneglycol monomethyl ether on pregnancy and postnatal development in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993;24:228-235.